Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

# Untersuchungen über die Funktion des retikuloendothelialen Systems unter dem Einfluß von Halothannarkose und Periduralanaesthesie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
**Andrea Mamier**
aus Göppingen

1983

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

# Untersuchungen über die Funktion des retikuloendothelialen Systems unter dem Einfluß von Halothannarkose und Periduralanaesthesie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
**Andrea Mamier**
aus Göppingen

1983

| | |
|---|---|
| Dekan: | Professor Dr. W. Frommhold |
| 1. Berichterstatter: | Professor Dr. V. Hempel |
| 2. Berichterstatter: | Privatdozent Dr. W. Neugebauer |

UNIV. LEIDEN NEL

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

INHALTSVERZEICHNIS


I EINLEITUNG 1

II FRAGESTELLUNG 4

III METHODE 5

1. Der Lipofundin-Clearancetest 5
2. Patientenauswahl und Versuchsdurchführung 6
3. Statistische Methodik 8

IV ERGEBNISSE 10

V DISKUSSION 24

1. Das Immunsystem 25
   a. Funktionen 25
   b. Methoden zur Bestimmung der RES-Funktion 26
2. Einfluß von Anästhetika auf das Immunsystem 27
   a. Zellstrukturen 28
   b. Zellreplikation 29
   c. Chemotaxis 29
   d. Phagozytose 30
3. Einfluß von chirurgischen Eingriffen auf das Immunsystem 31
4. Einfluß auf maligne Prozesse 33
5. Interpretation der eigenen Untersuchungsergebnisse 35
6. Klinische Relevanz 39

VI ZUSAMMENFASSUNG 40

VII LITERATURANGABEN 42

# I EINLEITUNG

Das retikuloendotheliale System (RES) ist ein wesentlicher Teil des unspezifischen Immunsystems. Seine Funktion liegt in der Beseitigung korpuskulärer Fremdelemente aus der Blutbahn. Es dient der Aufnahme, Speicherung, Inaktivierung und Abwehr ganz verschiedener Noxen, wie zum Beispiel Viren, Bakterien, überalterte Blutzellen, körperfremde Stoffe, inerte Stoffwechselprodukte.

In diesem System sind neben den undifferenzierten, in verschiedene Richtungen entwickelbaren (omnipotenten) Stammzellen andere von hohem Differenzierungsgrad tätig, die spezialisiert sind auf Phagozytose, proteolytische Verdauung, Bildung und Transport humoraler und zellgebundener Antikörper.
ASCHOFF (4) entwickelte 1924 den Begriff des RES als ein System ortsständiger Makrophagen in verschiedenen Organen (zum Beispiel: Milz, Lymphknoten, Knochenmark, Leber), die in funktionellem und anatomischem Zusammenhang stehen. Eine große Zahl experimenteller Studien hat seit damals die funktionelle Bedeutung des RES bei der Clearance von Kolloiden, Partikeln und Mikroorganismen aus dem Blutstrom, beim Lipidmetabolismus, beim Tumorwachstum, bei der Bindung von Toxinen, bei der unspezifischen Abwehr und bei der Antikörperproduktion deutlich gemacht.
Phagozytosemechanismen des RES im Rahmen des Immunsystems erfüllen zwei Funktionen: Erstens bei der unspezifischen Reizbeantwortung (neben der lokalen Entzündung und der unspezifischen humoralen Abwehr), und zweitens bei der spezifischen immunologischen Reizbeantwortung hat das RES eine wichtige Helferfunktion neben den immunkompetenten Lymphozyten. Die Makrophagen opsonieren besonders größere Antigenpartikel und katabolisieren sie über den lysozymalen Apparat. Die entstehenden Abbauprodukte besitzen vielfach eine höhere spezifische Immunwirkung und stimulieren immunkompetente B- und T-Lymphozyten zu Differenzierungs- und

Proliferationsvorgängen. Somit sind die Mechanismen sowohl der humoralen Immunität (Bildung spezifischer Antikörper), als auch der zellvermittelten spezifischen Immunität sehr eng miteinander verbunden. Darüber hinaus ist das RES verantwortlich für eine rasche Elimination der entstehenden Antigen-Antikörperkomplexe.

Die große Bedeutung einer veränderten RES-Funktion bzw. einer verminderten Phagozytoseaktivität wird an verschiedenen Beobachtungen deutlich:

1. Bei Mäusen kann man durch selektive Depression des RES die Implantation fremder Tumorzellen fördern (31).
2. Blockiert man das RES durch Carbonpartikel, führt dies zur verzögerten Antikörperbildung und erhöht dadurch signifikant das Risiko einer ernsthaften und letalen Infektion (21).
3. Stimuliert man das RES, kann man in manchen Fällen Tumorwachstum verzögern und die Überlebenszeit verlängern (88).

Es ist bekannt, daß nach größeren Verletzungen oder operativen Eingriffen die Infektionsanfälligkeit eines Patienten signifikant steigt und daß sie auch heute noch zu den Hauptursachen der postoperativen Morbidität und Mortalität gehört. Schon 1967 wurde, in einer Arbeit von DONOVAN (33) dafür eine vorübergehende Suppression des retikuloendothelialen Systems verantwortlich gemacht. Seither gibt es zahlreiche Untersuchungen darüber, wie sich Verletzungen, operative Eingriffe, Narkosen auf Teile der körpereigenen Abwehr oder auf das Immunsystem als Ganzes auswirken.

1971 haben GOLDSTEIN et al. in Experimenten an Mäusen über den Einfluß von Inhalationsnarkotika wie Methoxyflurane und Cyclopropan gefunden, daß diese die Phagozytoseaktivität in der Lunge hemmen. In der gleichen Untersuchung stellten sie jedoch keine Hemmung durch Narkosemittel wie Halothan oder Pentobarbital fest (46).

HOWARD und SIMMONS (60) zeigten 1974 in einer Übersichtsarbeit, daß das RES durch verschiedenste Arten von Traumen und operativen Eingriffen mehr oder weniger beeinflußt wird.

1976 stellten DUNCAN et al. (38, 25) fest, daß Halothan und Thiopental in einem dosisabhängigen Maß die zytotoxische Aktivität gegenüber Tumorzellen in vitro hemmen. Dies würde mit einem gehäuften Auftreten von Metastasen und einem schnelleren Tumorwachstum in vivo korrelieren.

Damit wird die Bedeutung von anästhetischen Maßnahmen besonders im Rahmen der septischen Chirurgie und der Tumorchirurgie deutlich, die unter Umständen in die Funktionen des RES, insbesondere in die Phagozytoseaktivität eingreifen könnten.

MOUDGIL et al. (80) haben in einer Abhandlung über Anästhesie und Immunkompetenz die Meinung vertreten, daß es letztlich unmöglich sei, die Auswirkungen von Narkose und operativem Stress auf das Immunsystem zu differenzieren. Dennoch scheint es sinnvoll und notwendig, unter vergleichbaren Bedingungen die Effekte der Narkose auf die RES-Funktion zu untersuchen.

## II FRAGESTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß zweier verschiedener Narkosearten auf das retikuloendotheliale System und damit auf die körpereigene Abwehr untersucht werden.

An ausgesuchten Patienten wurde deshalb die Phagozytoseaktivität als Maß für die Funktion des retikuloendothelialen Systems vor und nach Halothannarkosen im Vergleich zur Phagozytoseaktivität vor und nach Periduralanästhesie geprüft.
Dies wurde mit Hilfe des Lipofundinclearancetestes (72) durchgeführt.

## III METHODE

### 1. Der Lipofundin-Clearancetest

Der Lipofundin-Clearancetest mit der von der Firma Braun (Melsungen) entwickelten Sojabohnenemulsion Lipofundin$^{R}$S, erwies sich als die geeignetste Testmethode für die Anwendung beim Menschen. LEMPERLE und REICHELT (72) beschrieben 1973 den Lipofundin-Clearancetest als relativ einfache Methode zur Beurteilung der Phagozytoseaktivität des RES. Sie wiesen nach, daß er die sieben von BIOZZI et al. (9) postulierten Eigenschaften einer aussagefähigen Testsubstanz für die Phagozytosefähigkeit des RES besitzt. Dies setzt voraus, daß die auch in hoher Konzentration nicht toxischen Partikel ausschließlich durch Phagozytose aus dem Blutstrom eliminiert werden, die Kapillarschranke nicht passieren, eine homogene und stabile Teilchengröße besitzen, im Blut genau bestimmt und in den retikuloendothelialen Zellen nachgewiesen werden können. Weiterhin ist bei der applizierten, relativ hohen Lipofundindosierung gewährleistet, daß der limitierende Faktor der Clearance nicht in der Größe der Leberdurchblutung, sondern tatsächlich in der Phagozytosekapazität des RES zu sehen ist.
Ein wichtiger Vorteil ist die Möglichkeit zu intraindividuellen Vergleichsuntersuchungen durch häufige Verlaufskontrollen des jeweiligen Funktionszustandes. Die pro Zeiteinheit phagozytierte Menge der Lipidtröpfchen ist der jeweiligen Serumkonzentration proportional. Die Clearance verläuft deshalb entsprechend einer Kinetik erster Ordnung als Exponentialfunktion. Durch Bestimmung der Halbwertszeit wird die limitierende RES-Clearancerate bestimmt.

Die Testemulsion Lipofundin wurde in einer Dosis von 0,75 ml/kg Körpergewicht nach Entnahme eines venösen Leerwertes in genau zwei Minuten injiziert. In Abständen von jeweils zwei Minuten, das heißt nach 2, 4, 6, 8 und 10 Minuten werden am gleichen Arm jeweils 1,6 ml Blut mit 0,4 ml

Natriumcitrat entnommen. Zwischen den einzelnen Entnahmen muß gut entstaut und die Kanüle durchspült werden. 1 ml Blut wird vor jeder Abnahme jeweils verworfen. Die sechs Blutproben werden mit je 4 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, bei 1000 x g zwei Minuten lang zentrifugiert und die Trübung des Plasmas gegen den individuellen Leerwert bei einer Wellenlänge von 580 nm im Photometer gemessen.
Trägt man die einzelnen Extinktionswerte halblogarithmisch auf, ergibt sich ein linearer Kurvenverlauf, aus dem die Halbwertszeit direkt ablesbar wird.
Die Lipofundin-Clearance bei Normalpersonen zeigt Halbwertszeiten von durchschnittlich 5,0 +- 1,2 Minuten. Halbwertszeiten unter drei Minuten sprechen für eine gesteigerte Aktivität des RES. Ursachen dafür sind unter anderem akute Infektionskrankheiten, wie zum Beispiel Appendizitis, Osteomyelitis, Pyelonephritis und das Wachstum von Tumoren. Halbwertszeiten über 7,5 Minuten können als Hinweis auf eine deutlich beeinträchtigte Phagozytosefunktion angesehen werden, wie zum Beispiel bei Schock, Trauma, Urämie, Fettleber und Leberzirrhose. Da aber der Funktionszustand des RES auch noch durch andere, schwer erfaßbare Faktoren, wie zum Beispiel Stress, Ernährungszustand, körperliche Belastung, blande Infektionen beeinflußt wird, können diese Werte erheblich variieren.

## 2. Patientenauswahl und Versuchsdurchführung

Da Umfang und Art des operativen Eingriffs eventuell Einfluß auf den Funktionszustand des RES haben, wurde mit einem möglichst homogenen Krankengut der Einfluß der Periduralanästhesie im Vergleich zur Halothannarkose mit Hilfe der Lipofundin-Clearance untersucht.

Erste Versuchsgruppe

Bei 13 Patientinnen im Alter von 38 - 58 Jahren, die nach entsprechender Aufklärung in die Untersuchung eingewilligt hatten, wurden unmittelbar vor vaginalen Hysterektomien, danach und sechs Stunden nach Operationsende in der von LEMPERLE und REICHELT (72) beschriebenen Weise Lipofundin-Clearancetests durchgeführt.

Acht Patientinnen wurden in Periduralanästhesie (single shot, Bupivacain mit Adrenalin 1:200 000 0,5 % 20-25 ml, Sedierung mit 0,5-1 mg Flunitrazepam) operiert.

Fünf Patientinnen wurden in Intubationsnarkose mit Halothan/$N_2O$ nach Einleitung mit Hypnomidat$^R$ unter Relaxation mit Pancuronium operiert.

Die Operationsdauer lag in allen Fällen zwischen 45 und 90 Minuten, der Blutverlust war stets minimal und der intra- und postoperative Verlauf unauffällig. Die Infusionsbehandlung während und nach dem Eingriff erfolgte nur mit kristallinen Lösungen.

Zweite Versuchsgruppe

Der Test wurde dahingehend modifiziert, daß nun vor der Narkose, 15 Minuten nach Einleitung der Narkose noch vor Operationsbeginn und nach Operationsende die Lipofundin-Clearance gemessen wurde.

Bei 13 Patienten im Alter von 17 bis 67 Jahren, bei denen allen operative Eingriffe an der unteren Extremität durchgeführt wurden, wurde der Lipofundin-Clearancetest in der angegebenen Weise durchgeführt.

Sieben Patienten wurden in Periduralanästhesie (single shot, Bupivacain mit Adrenalin 1:200 000 0,5 % 20-25 ml,

Sedierung mit 0,5-1 mg Flunitrazepam) operiert.
Sechs Patienten wurden in Intubationsnarkose mit Halothan/ $N_2O$ nach Einleitung mit Hypnomidat® unter Relaxation mit Pancuronium operiert.

Die Operationsdauer lag in allen Fällen zwischen 1,5 und 3 Stunden, der Blutverlust war stets minimal und der intra- und postoperative Verlauf unauffällig. Die Infusionsbehandlung während und nach den Eingriffen erfolgte nur mit kristallinen Lösungen.

## 3. Statistische Methodik

Die bei den Untersuchungen gefundenen Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet (90).

a. Für die einzelnen Versuchsreihen wurden mit Hilfe eines Tischrechners jeweils die Regressionsgerade, der Korrelationskoeffizient und die Eliminationshalbwertszeit berechnet.
Folgende Formeln wurden dabei verwendet:

Regressionsgerade:

$$y = \bar{y} + \frac{1}{b_{x/y}} (x - \bar{x})$$

für b gilt:

$$b_{x/y} = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})\ (y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2}$$

Korrelationskoeffizient:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})\ (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2}}$$

Durchschnittliche Abweichung vom Mittelwert:

$$s\bar{x} = \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right)^2}{n - 1}}$$

Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ aus der Gleichung der Regressionsgeraden.

b. Die statistische Beurteilung der Signifikanz erfolgte mit Hilfe des WILCOXON-Tests für gepaarte Beobachtungen.

$$U = \frac{T - \frac{n\ (n + 1)}{4}}{\sqrt{\frac{n\ (2n + 1)\ (n + 1)}{24}}}$$

## IV E R G E B N I S S E

Erste Versuchsgruppe: (Vaginale Hysterektomien)

Untersuchungszeitpunkte:

$T_0$: vor der Narkose
$T_2$: nach Operationsende
$T_3$: sechs Stunden postoperativ

Bei den unter Periduralanästhesie operierten Patienten zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Halbwertszeit im Lipofundin-Clearancetest nach dem operativen Eingriff ($T_2$). Die durchschnittliche Verlängerung der Halbwertszeit betrug 51 %.
Sechs Stunden postoperativ ($T_3$) waren die Werte weiter angestiegen und lagen jetzt bei einer im Durchschnitt um 73,9 % verlängerten Halbwertszeit.
Beide Werte beziehen sich auf die durchschnittliche Halbwertszeit vor der Operation($T_0$).

Auch die Patienten, die in Intubationsnarkose mit Halothan operiert worden waren, zeigten ebenfalls einen deutlichen Anstieg der Halbwertszeit.
Unmittelbar nach der Operation ($T_2$) betrug die Verlängerung der Halbwertszeit 26,2 %, sechs Stunden postoperativ ($T_3$) 50 %, bezogen auf den Ausgangswert vor der Operation ($T_0$).

In Abbildung 1 und 2 werden diese Werte graphisch verdeutlicht. Abbildung 3 und 4 zeigen als Beispiel die individuellen Werte von zwei Patientinnen.

Bei allen Eliminationskurven lag der Korrelationskoeffizient der ermittelten Werte zwischen -0,90 und -1,0.

Sowohl bei den in Periduralanästhesie operierten Patienten, als auch bei den in Intubationsnarkose mit Halothan operierten, war der Anstieg der Eliminations-Halbwertszeit unmittelbar nach Ende der Operation ($T_2$) und am Nachmittag des Operationstages nach sechs Stunden ($T_3$) statistisch signifikant:
$p < 0,05$ beim Wilcoxon-Test für gepaarte Beobachtungen.

Der Unterschied in den Halbwertszeiten von $T_2$ und $T_3$ erwies sich statistisch als nicht signifikant.

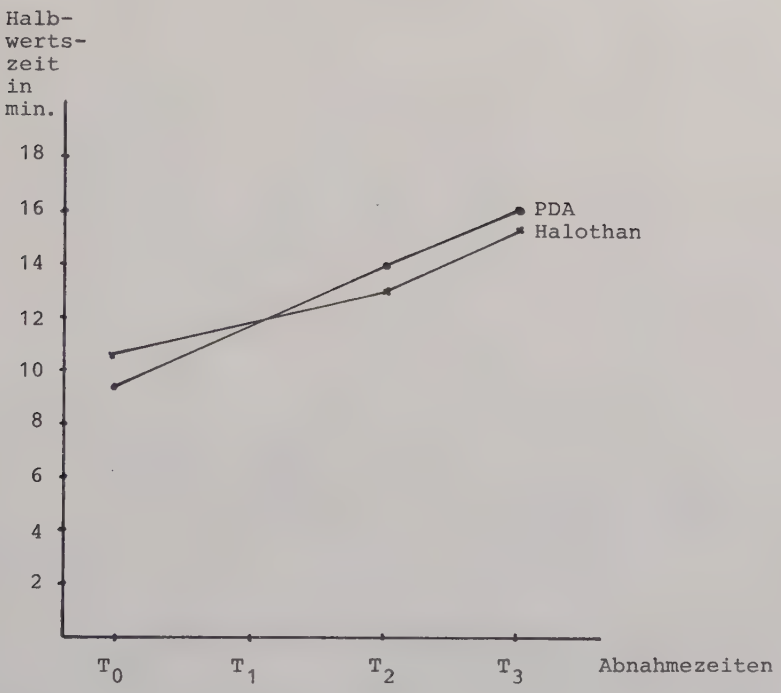
Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, ist der Anstieg bei beiden Kollektiven (Periduralanästhesie und Halothannarkose) etwa gleich groß.

Die durchschnittliche Verlängerung der Halbwertszeit ist sechs Stunden postoperativ ($T_3$) am größten.

Tabelle 1: Erste Versuchsgruppe

| | ♀/♂ | Diagnose | Alter | Größe cm | Gewicht kg | Anästhesie | $T_0$ | $T_1$ | $T_2$ | $T_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | ♀ | vag. Hysterektomie | 52 | 164 | 58 | PDA | 12,8 | | 22,33 | 32,17 |
| 2 | ♀ | vag. Hysterektomie | 45 | 159 | 61 | PDA | 6,75 | | 9.67 | 6.33 |
| 3 | ♀ | vag. Hysterektomie | 41 | 150 | 52 | PDA | 11,40 | | 16,33 | 15,25 |
| 4 | ♀ | vag. Hysterektomie | 39 | 167 | 62 | PDA | 4,82 | | 9,43 | 11,6 |
| 5 | ♀ | vag. Hysterektomie | 47 | 168 | 65 | PDA | 7,00 | | 11,67 | 14,75 |
| 6 | ♀ | vag. Hysterektomie | 56 | 162 | 63 | PDA | 6,57 | | 9,71 | 12,6 |
| 7 | ♀ | vag. Hysterektomie | 46 | 157 | 78 | PDA | 16,25 | | 20,00 | 21,33 |
| $\bar{x}$ | | | | | | | 9,37 | | 14,16 | 16,29 |
| $s_{\bar{x}}$ | | | | | | | 4,16 | | 5,39 | 8,33 |
| p | | | | | | | ↑ 0,05 | | | |
| | | | | | | | | | ↑ keine Sig. | |
| | | | | | | | ↑ 0,05 | | | |
| 1 | ♀ | vag. Hysterektomie | 38 | 168 | 71 | ITN | 15,5 | | 16,75 | 20,67 |
| 2 | ♀ | vag. Hysterektomie | 53 | 158 | 62 | ITN | 6,9 | | 9,47 | 9,27 |
| 3 | ♀ | vag. Hysterektomie | 46 | 168 | 76 | ITN | 10,42 | | 15,1 | 22,41 |
| 4 | ♀ | vag. Hysterektomie | 44 | 162 | 88 | ITN | 11,9 | | 13,73 | 13,43 |
| 5 | ♀ | vag. Hysterektomie | 48 | 165 | 69 | ITN | 6,9 | | 10,1 | 11,5 |
| $\bar{x}$ | | | | | | | 10,32 | | 13,03 | 15,46 |
| $s_{\bar{x}}$ | | | | | | | 3,63 | | 3,16 | 5,78 |
| p | | | | | | | ↑ 0,05 | | | |
| | | | | | | | | | ↑ keine Sig. | |
| | | | | | | | ↑ 0,05 | | | |

Abbildung 1: Erste Versuchsgruppe



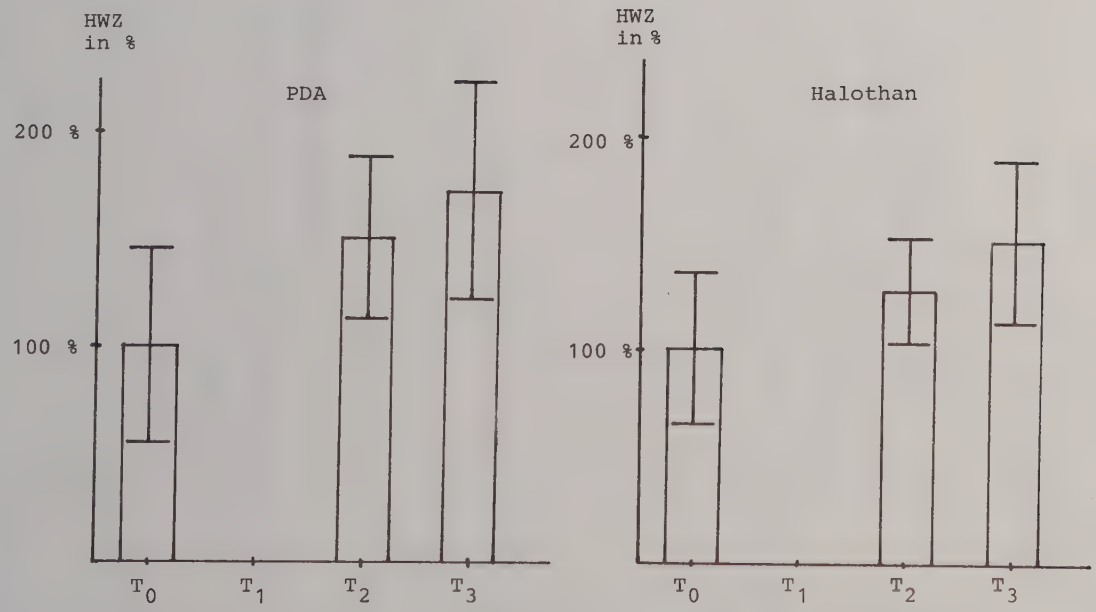

$T_0$: vor der Narkose

$T_1$: 15 Minuten nach Einleitung der Narkose

$T_2$: nach Operationsende

$T_3$: sechs Stunden postoperativ

Abbildung 2: Erste Versuchsgruppe




$s\bar{x}$: 44,4 % 38 % 51 % 35 % 24,2 % 37,4 %

Untersuchungsdatum: 6.3.1979

Operation in Periduralanästhesie

G., S.: Alter: 56 Jahre
Gewicht: 63 kg
injizierte Lipofundinmenge: 47,25 ml

I

| Extinktion | | log E |
|---|---|---|
| 0,64 | 2 | 0,8062 |
| 0,40 | 4 | 0,6021 |
| 0,372 | 6 | 0,5705 |
| 0,267 | 8 | 0,4265 |
| 0,165 | 10 | 0,2175 |

Korrelation: -0,98
Steigung der Geraden: -0,07
y-Achsen-abschnitt: 0,93
Halbwertszeit: 6,57 min

II

| | | |
|---|---|---|
| 1,64 | 2 | 1,2148 |
| 1,27 | 4 | 1,1038 |
| 0,922 | 6 | 0,9647 |
| 0,685 | 8 | 0,8357 |
| 0,466 | 10 | 0,6684 |

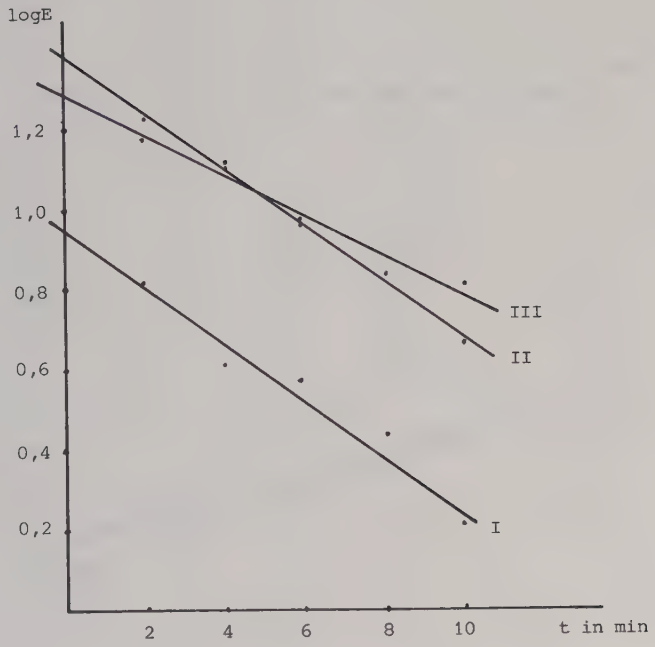
Korrelation: -1,00
Steigung der Geraden: -0,07
y-Achsen-abschnitt: 1,37
Halbwertszeit: 9,71 min

III

| | | |
|---|---|---|
| 1.45 | 2 | 1,1614 |
| 1,25 | 4 | 1,0969 |
| 0,905 | 6 | 0,9566 |
| 0,68 | 8 | 0,8325 |
| 0,632 | 10 | 0,8007 |

Korrelation: -0,98
Steigung der Geraden: -0,05
y-Achsen-abschnitt: 1,27
Halbwertszeit: 12,6 min

Abbildung 3



Untersuchungsdatum: 11.7.1979

Operation in Halothannarkose

L., H.: Alter: 38 Jahre
Gewicht: 71 kg
injizierte Lipofundinmenge: 53,25 ml

I

| Extinktion | | log E |
|---|---|---|
| 1,09 | 2 | 1,0374 |
| 0,85 | 4 | 0,9294 |
| 0,58 | 6 | 0,7634 |
| 0,45 | 8 | 0,6532 |
| 0,43 | 10 | 0,6335 |

Korrelation: -0,975

Steigung der Geraden: -0,05

y-Achsenabschnitt: 1,128

Halbwertszeit: 10,4 min

II

| | | |
|---|---|---|
| 1,42 | 2 | 1,1523 |
| 1,0 | 4 | 1,0 |
| 0,95 | 6 | 0,9777 |
| 0,7 | 8 | 0,8451 |
| 0,68 | 10 | 0,8325 |

Korrelation: -0,961

Steigung der Geraden: -0,04

y-Achsenabschnitt: 1,2

Halbwertszeit: 15,1 min

III

| | | |
|---|---|---|
| 1,24 | 2 | 1,0934 |
| 0,91 | 4 | 0,9590 |
| 0,87 | 6 | 0,9395 |
| 0,8 | 8 | 0,9031 |
| 0,75 | 10 | 0,8751 |

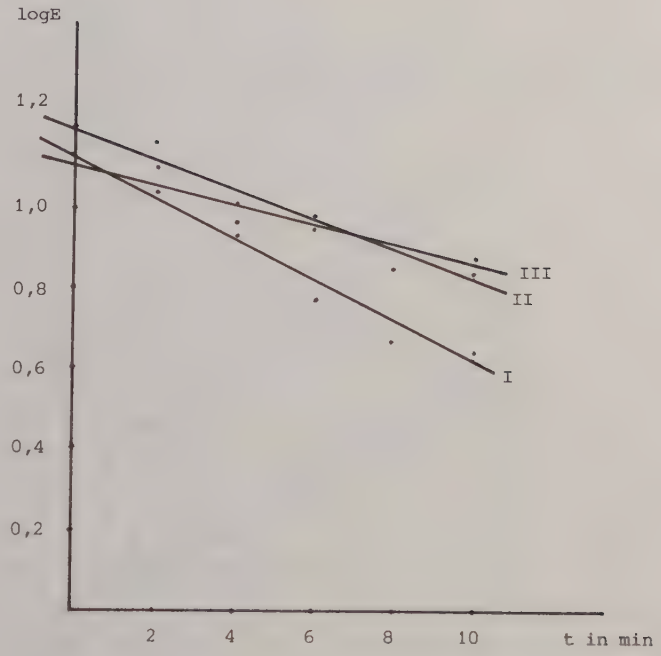
Korrelation: -0,923

Steigung der Geraden: -0,025

y-Achsenabschnitt: 1,1

Halbwertszeit: 22,4 min

Abbildung 4



Zweite Versuchsgruppe: (Eingriffe an den unteren Extremitäten)

Untersuchungszeitpunkte:

$T_0$: vor der Narkose
$T_1$: 15 Minuten nach Einleitung der Narkose
$T_2$: nach Operationsende

Die in Periduralanästhesie operierten Patienten zeigten schon 15 Minuten nach Anlegen der Anästhesie, noch vor Beginn der Operation einen deutlichen Anstieg der Halbwertszeit um 62 % ($T_1$).
Bei der Messung nach Operationsende ($T_2$) waren die Werte immer noch hoch und die Verlängerung der Halbwertszeit lag jetzt bei 41,4 %.

Die Patienten mit Intubationsnarkose (Halothan) zeigten zum Untersuchungszeitpunkt $T_1$ (nach Einleitung der Narkose, vor Operationsbeginn) eine Verlängerung der Halbwertszeit um 45,8 %.
Bei der Messung nach Operationsende ($T_2$) waren die Werte etwas zurückgegangen, lagen aber mit einer durchschnittlichen Verlängerung von 38 % immer noch deutlich über dem Ausgangswert ($T_0$).

Abbildung 5 und 6 verdeutlichen diese Werte graphisch.
Die Abbildungen 7 und 8 zeigen als Beispiel die individuellen Werte zweier Patienten.

Bei allen Eliminationskurven lag der Korrelationskoeffizient der ermittelten Werte zwischen -0,92 und -0,99.

Beide Kollektive (Periduralanästhesie und Halothannarkose) zeigen einen statistisch signifikanten Anstieg: $p < 0,05$ im Wilcoxon-Test für gepaarte Beobachtungen, sowohl unmittelbar nach Einleiten der Narkose ($T_1$) als auch nach Operationsende ($T_2$).

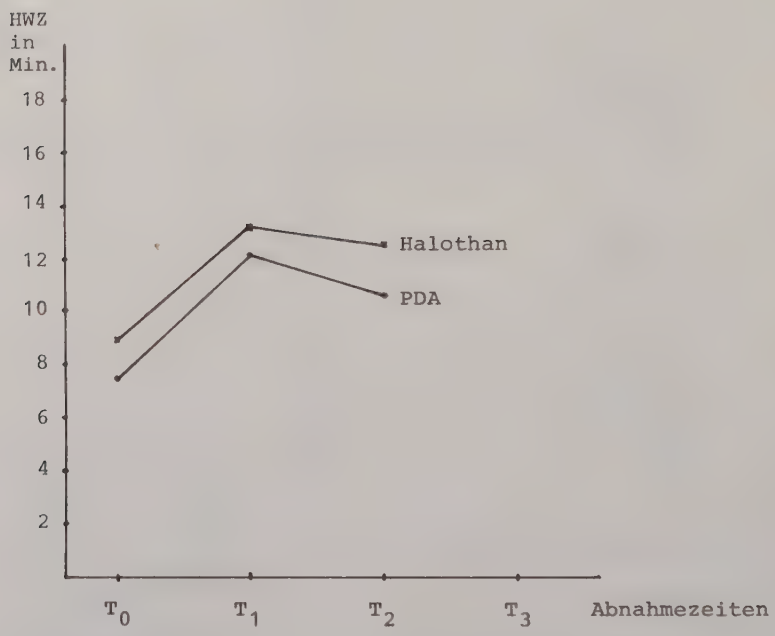
Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, ist die Verlangsamung der Clearance bei beiden Gruppen direkt nach Einleiten der Narkose am größten und fällt dann bereits während der Operation wieder etwas ab. Sie liegt jedoch immer noch deutlich über dem Ausgangswert vor Einleitung der Narkose ($T_0$).

Der Unterschied in den Halbwertszeiten von $T_1$ und $T_2$ erwies sich als statistisch nicht signifikant.

Tabelle 2: Zweite Versuchsgruppe

| | ♀/♂ | Diagnose | Alter | Größe cm | Gewicht kg | Anästhesie | $T_0$ | $T_1$ | $T_2$ | $T_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | ♀ | Gonarthrose Umstellungsosteotomie | 67 | 156 | 65 | PDA | 9,8 | 20,72 | 16,6 | |
| 2 | ♀ | Hallux valgus Hammerzehe | 57 | 160 | 55 | PDA | 7,6 | 9,8 | 11,8 | |
| 3 | ♂ | Meniskotomie | 17 | 172 | 60 | PDA | 7,13 | 9,49 | 7,81 | |
| 4 | ♀ | Sprunggelenksfraktur Osteosynthese | 23 | 168 | 68 | PDA | 5,17 | 14,81 | 7,47 | |
| 5 | ♂ | Meniskotomie | 29 | 167 | 67 | PDA | 5,93 | 6,6 | 10,73 | |
| 6 | ♂ | Meniskusläsion Arthrotomie | 19 | 185 | 78 | PDA | 6,72 | 7,12 | 9,88 | |
| 7 | ♀ | Coxarthrose Varisierungs-Op. | 45 | 162 | 78 | PDA-Spirale | 10,4 | 16,6 | 10,3 | |
| $\bar{x}$ | | | | | | | 7,54 | 12,16 | 10,66 | |
| $s_{\bar{x}}$ | | | | | | | 1,93 | 5,3 | 3,04 | |
| p | | | | | | | 0,05 keine Sig. 0,05 | | | |
| 1 | ♀ | Hallux valgus | 65 | 162 | 48 | ITN | 14,5 | 18,33 | 18,67 | |
| 2 | ♀ | Sprunggelenksfraktur | 21 | 161 | 42 | ITN | 6,1 | 9,2 | 15,6 | |
| 3 | ♀ | Ruptur lig. talare Peroneus parese | 22 | 160 | 59 | ITN | 9,37 | 12,07 | 10,4 | |
| 4 | ♀ | Schulterarthrodese | 66 | 160 | 55 | ITN | 13,69 | 22,93 | 9,41 | |
| 5 | ♂ | Schenkelhalspseudonekrose | 17 | 171 | 52 | ITN | 5,1 | 5,83 | 5,29 | |
| 6 | ♂ | Unterschenkelfraktur chron. Osteomyelitis | 30 | 178 | 80 | ITN | 5,8 | 11,23 | 16,24 | |
| $\bar{x}$ | | | | | | | 9,09 | 13,26 | 12,60 | |
| $s_{\bar{x}}$ | | | | | | | 4,15 | 6,05 | 5,05 | |
| p | | | | | | | 0,05 keine Sig. 0,05 | | | |

Abbildung 5: Zweite Versuchsgruppe



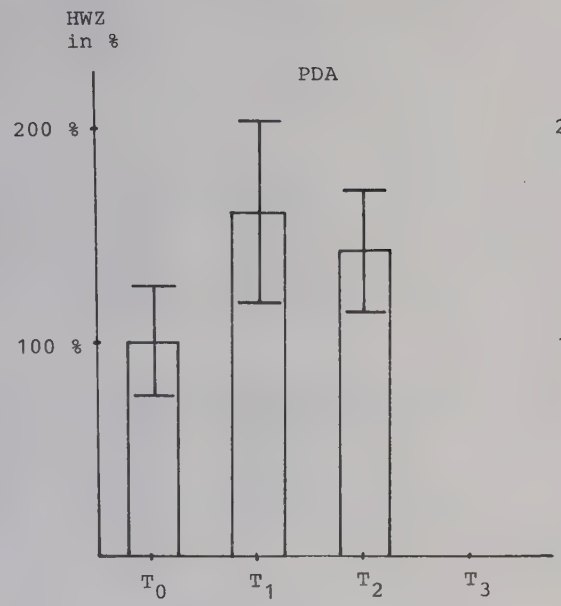

$T_0$: vor der Narkose

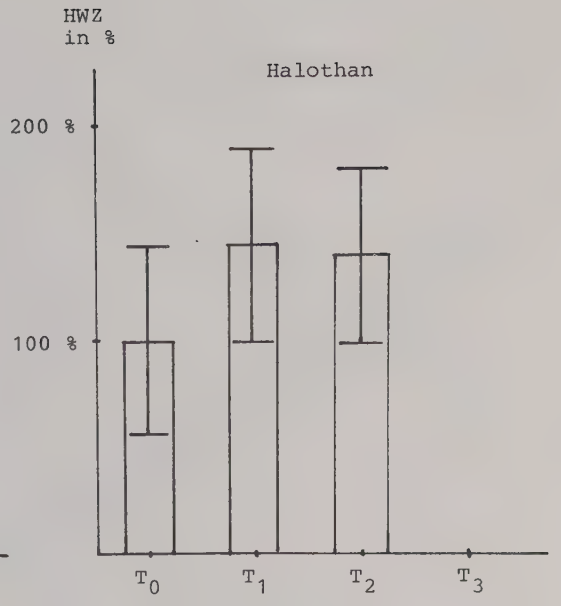
$T_1$: 15 min nach Einleitung der Narkose

$T_2$: nach Operationsende

$T_3$: sechs Stunden postoperativ

Abbildung 6: Zweite Versuchsgruppe




| | $T_0$ | $T_1$ | $T_2$ | $T_3$ |
|---|---|---|---|---|
| | 100 % | 162 % | 141,4 % | |
| $s\bar{x}$: | 25,6 % | 43,6 % | 28,5 % | |

| | $T_0$ | $T_1$ | $T_2$ | $T_3$ |
|---|---|---|---|---|
| | 100 % | 145,8 % | 138 % | |
| $s\bar{x}$: | 45,6 % | 45,6 % | 40 % | |

Untersuchungsdatum: 28.11.1979

Operation in Periduralanästhesie

R., U.: Alter: 17 Jahre
Gewicht: 60 kg
injizierte Lipofundinmenge: 45 ml

I

| Extinktion | | log E |
|---|---|---|
| 1,2 | 2 | 1,0792 |
| 0,835 | 4 | 0,9217 |
| 0,49 | 6 | 0,6902 |
| 0,375 | 8 | 0,5740 |
| 0,235 | 10 | 0,3711 |

Korrelation: -0,99
Steigung der Geraden: -0,08
y-Achsenabschnitt: 1,25
Halbwertszeit: 7,13 min

II

| | | |
|---|---|---|
| 1,1 | 2 | 1,0414 |
| 0,73 | 4 | 0,8633 |
| 0,52 | 6 | 0,7160 |
| 0,425 | 8 | 0,6284 |
| 0,375 | 10 | 0,5740 |

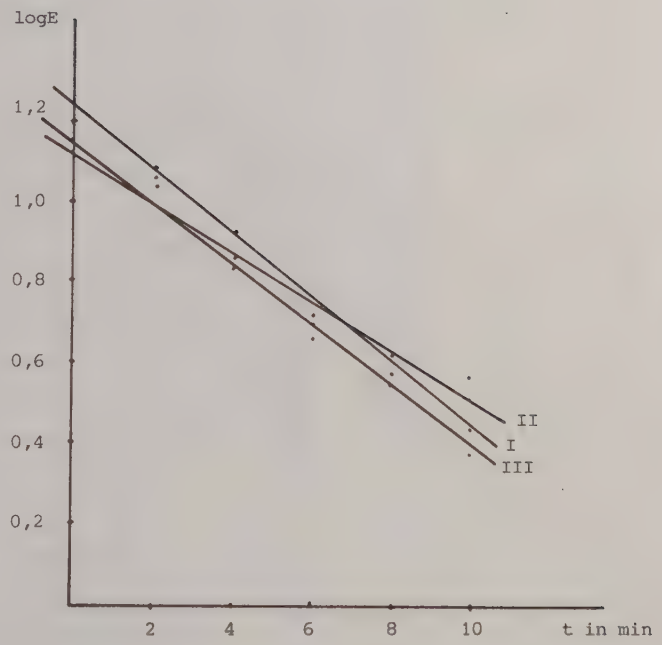
Korrelation: -0,97
Steigung der Geraden: -0,058
y-Achsenabschnitt: 1,12
Halbwertszeit: 9,49 min

III

| | | |
|---|---|---|
| 1,15 | 2 | 1,0607 |
| 0,7 | 4 | 0,8451 |
| 0,465 | 6 | 0,6675 |
| 0,355 | 8 | 0,5502 |
| 0,29 | 10 | 0,4624 |

Korrelation: -0,98
Steigung der Geraden: -0,075
y-Achsenabschnitt: 1,16
Halbwertszeit: 7,8 min

Abbildung 7



Untersuchungsdatum: 16.1.1980

Operation in Halothannarkose

L., C.: Alter: 22 Jahre
Gewicht: 59 kg
injizierte Lipofundinmenge: 44,25 ml

I

| Extinktion | | log E |
|---|---|---|
| 1,3 | 2 | 1,1139 |
| 0,91 | 4 | 0,9590 |
| 0,63 | 6 | 0,7993 |
| 0,475 | 8 | 0,6767 |
| 0,40 | 10 | 0,6021 |

Korrelation: -0,99

Steigung der Geraden: -0,065

y-Achsen-abschnitt: 1,22

Halbwertszeit: 9,37 min

II

| | | |
|---|---|---|
| 1,34 | 2 | 1,1271 |
| 0,87 | 4 | 0,9395 |
| 0,77 | 6 | 0,8865 |
| 0,58 | 8 | 0,7634 |
| 0,53 | 10 | 0,7243 |

Korrelation: -0,97

Steigung der Geraden: -0,049

y-Achsen-abschnitt: 1,18

Halbwertszeit: 12,1 min

III

| | | |
|---|---|---|
| 1,4 | 2 | 1,1461 |
| 0,87 | 4 | 0,9395 |
| 0,65 | 6 | 0,8129 |
| 0,54 | 8 | 0,7324 |
| 0,47 | 10 | 0,6721 |

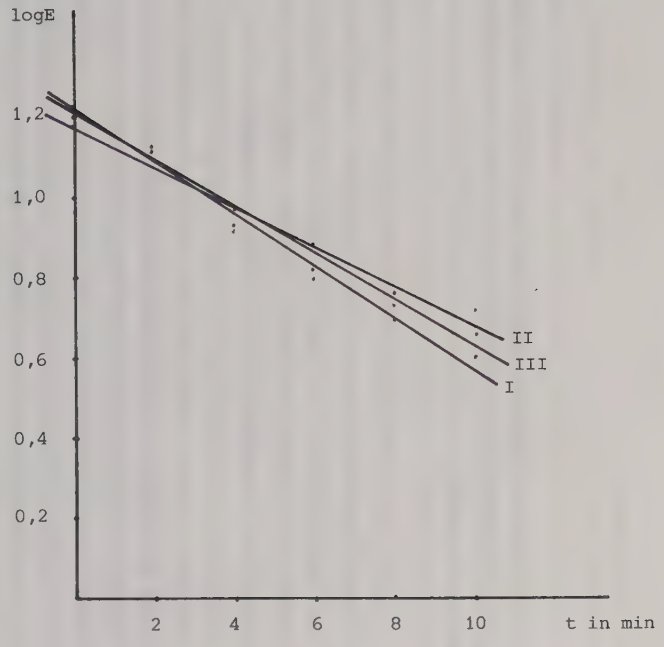
Korrelation: -0,97

Steigung der Geraden: -0,058

y-Achsen-abschnitt: 1,21

Halbwertszeit: 10,43 min

Abbildung 8



# V DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Halothannarkosen und Periduralanästhesie auf das Immunsystem des Körpers untersucht.

Es steht fest, daß nach Anästhesie und operativen Eingriffen die Infektionsanfälligkeit des Patienten signifikant steigt und den größten Teil der Infektionen von hospitalisierten Patienten ausmacht (65). Hierbei sind vor allem Infektionen der Atemwege (53, 79), wie Pneumonien und Tracheobronchitiden, aber auch virale Allgemeininfektionen zu nennen. Das Infektionsrisiko erhöht sich abhängig vom Alter, vom präoperativen Zustand des Patienten, von der Schwere und Länge des operativen Eingriffs und der Narkosedauer (79).

Für die pulmonalen Infektionen werden verschiedene Faktoren angenommen, wie Aspiration von Mageninhalt (54), temporäre Ausschaltung des Hustenreflexes (66), traumatische Schädigung der Trachea (66), Hypoxie (51) und iatrogene Einschleppung von Erregern durch unsterile Beatmungsgeräte (93).

GOLDSTEIN et al. haben 1971 an Experimenten mit Mäusen nachgewiesen, daß Inhalationsnarkosemittel wie Methoxyflurane und Cyclopropan direkt die Phagozytoseaktivität der Makrophagen in der Lunge hemmen (46).

In zahlreichen tierexperimentellen, klinischen oder in vitro-Versuchen gibt es bereits Hinweise darauf, daß Traumen, Operationen und Anästhesie einen immunsuppressiven Effekt haben könnten. Auch greifen viele pharmakologische Substanzen wie zum Beispiel Äthanol, Salizylate, Cortison, Colchzin und andere störend in die komplizierten Vorgänge der Immunabwehr ein (11, 76, 45).

Solche Interaktionen sind für Patient und Arzt gleichermaßen wichtig. Sie könnten die Resistenz des Patienten gegenüber Infektionen und malignen Erkrankungen herabsetzen, Einfluß auf die Transplantationschirurgie haben, oder die Reaktionen auf bestimmte Arzneimittel verändern. Sie könnten auch ein Grund für die beobachtete höhere Rate an malignen Erkrankungen bei OP-Personal und Anästhesisten sein (10, 35, 22).

## 1. Das Immunsystem

### a. Funktionen

Man kann das Immunsystem als ein eigenständiges Organsystem im Körper betrachten, das die Aufgabe hat, körpereigen und körperfremd zu erkennen und zu unterscheiden. Es dient zur Aufrechterhaltung der speziesspezifischen Integrität, das heißt der biologischen Individualität. Es setzt sich im wesentlichen aus zwei großen Teilen zusammen, der unspezifischen und der spezifischen Immunität. Die unspezifische Immunität besteht hauptsächlich aus entzündlichen Reaktionen mit einer Ansammlung von phagozytierenden Zellen, die die Fähigkeit zum Abbau und zum Abtöten der aufgenommenen Materie besitzen. Sie ist genetisch festgelegt und läuft ab, ohne daß dazu ein früherer Kontakt mit dem jeweiligen Antigen nötig wäre. Dahingegen ist die spezifische Immunität erworben und benötigt einen Erstkontakt mit dem speziellen Antigen (35). Sie beinhaltet wesentlich kompliziertere Reaktionsschemen, wie den Erwerb eines immunologischen Gedächtnisses und die Bereitstellung zellulärer und humoraler Abwehrmechanismen (69). Die beiden Anteile des Immunsystems sind natürlich nicht streng trennbar, sondern im Gegenteil eng miteinander verflochten, da auch erworbene Immunmechanismen wie zum Beispiel die Antikörperproduktion auf intakte unspezifische Vorgänge, zum Beispiel Phagozytose und entzündliche Reaktionen angewiesen ist.

b. Methoden zur Bestimmung der RES-Funktion

Die Grundlage für die Lokalisations- und Funktionsdiagnostik mit kolloidalen Substanzen bilden die ausgeprägten Phagozytoseeigenschaften des RES. Die histologische Darstellung der Zellen mit aktiver Phagozytose gelang bereits Anfang des Jahrhunderts durch Injektion kolloidaler Farbstoffe wie zum Beispiel Lithiumkarmin oder Tryptophanblau (sogenannte Vitalfarbstoffe). Die Mehrzahl der retikuloendothelialen Zellen findet sich als Kupffersche Sternzellen in den Sinusoiden der Leber (ungefähr 90 %) sowie in der roten Milzpulpa (etwa 5 %), außerdem in Lymphknoten und Knochenmark.

Die Phagozytose hat eine zentrale Bedeutung in der gesamten körpereigenen Abwehr. Sie ist einer der ersten und wirkungsvollsten Verteidigungsmechanismen, sowohl im Rahmen der unspezifischen Immunreaktion, als auch in der Antigenaufbereitung (104). Der erste Antigenkontakt erfolgt stets über Phagozyten.
Die Zerstörung eines aufgenommenen Partikels drückt sich in einer erhöhten metabolischen Aktivität der phagozytierenden Leukozyten aus, die sich durch die Reduktion des Nitroblue-Tetrazolin-Farbstoffes (NBT-Reduktion) nach Stimulation durch Latexpartikel darstellen läßt (28). Die Nitroblue-Tetrazolin-Reduktion ist auch bei bestimmten angeborenen oder erworbenen Krankheiten erhöht, die durch wiederkehrende Infektionen charakterisiert sind (83).

Als Parameter für die Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten gelten der Lymphozytentransformationstest (LTT) und der Leukozyten-Migrations-Hemmungstest (LMIT) (113). Beides sind in vitro Versuche.
Im LTT wird die Transformation in Lymphoblasten normalerweise durch die Aufnahme von $^{3}$H-Thymidin dargestellt, beim Leukozyten-Migrations-Hemmungstest wird der Migration-inhibiting-Factor (MIF), der beim Erkennen eines Antigens

abgegeben wird und die Bewegung der Leukozyten hemmt, gemessen.

Bisher erfolgte die funktionsdiagnostische Erfassung beim Menschen indirekt anhand von Clearanceuntersuchungen mit kolloidalen Substanzen. Als Parameter der Phagozytoseaktivität wird die Verschwinderate des Kolloids aus dem Blutstrom angesehen.
Zwei Arten von kolloidalen Lösungen kamen bisher in Frage:
1. eine Suspension aggregierter Albuminpartikel (61);
2. Emulsionen verschiedener Lipide (55).
Durch ihre andersgeartete Oberflächenspannung unterscheiden sich künstliche Fettemulsionen von den Chylomikronen, sie werden somit vom Körper als fremd erkannt und phagozytiert (55, 111). Bereits 1925 haben SAXL und DONATH (101) diese Methode zur Messung der Phagozytoseaktivität vorgeschlagen.

Im Tierexperiment konnten BIOZZI et al. (9) 1953 erstmals die Phagozytoseaktivität anhand einer Carbonclearancemethode mit Spezialtusche bestimmen. Der große Nachteil der Methode besteht darin, daß die nicht metabolisierten Kohlepartikel zeitlebens in den retikuloendothelialen Zellen von Leber und Milz gespeichert bleiben und damit die klinische Anwendung ausschließen.

Der von LEMPERLE und REICHELT (72) eingeführte Lipofundin-Clearancetest ist ein realtiv einfaches Verfahren zur Beurteilung des Funktionszustandes des retikuloendothelialen Systems und kann mit vertretbarem Aufwand direkt am Menschen unter Anästhesiebedingungen durchgeführt werden.

## 2. Einfluß von Anästhetika auf das Immunsystem

Die möglichen Wechselwirkungen zwischen Anästhesie, Operation und Immunität sind nicht erst in neuerer Zeit mit der großen Zunahme des Wissens über immunologische Abläufe und Reaktionen erkannt worden.

Bereits 1875 stellte Claude BERNARD fest: "... let us remember that chloroform does not act solely on the nerve tissue. Far from that, it has actions on all tissues and attacks each one at a time which is a function of its suspectability ... An anesthetic is not a special poison for the nervous system. It anesthesizes all cells benumbing all the tissues and stopping their irrability ..." (nach 80).

Schon um die Jahrhundertwende gab es erste Untersuchungen über die Wirkungen von Anästhetika auf die Immunität (97). Viele Studien beschäftigen sich mit speziellen Teilfunktionen des Immunsystems und ihrer Beeinflussung durch Anästhesie und Operation.

a. Veränderungen von Zellstrukturen

Man nimmt heute an, daß Narkose zu Volumenvermehrung der Zellmembran, zu Störungen der intrazellulären Prozesse und zu Konfigurationsänderungen der Membranproteine führt (67).

Erkenntnisse über die Wirkungen von Narkosemitteln an zellulären Strukturen wurden an pflanzlichen und tierischen Versuchsobjekten gewonnen: 1920 beobachtete HEILBRUNN, daß die Viskosität des Zytoplasmas von Seeigeleiern unter dem Einfluß von Äther, Chloroform, Chloraldehyd und Paraldehyd abnahm (56).
BRUCE und CHRISTIANSEN fanden 1965, daß Äther und Halothan die Beweglichkeit von Amöben aufhob (16).
Anästhetika reagieren auch mit Proteinen, wie SCHÖNBORN et al. 1965 nachweisen konnten (102).

Deshalb ist es denkbar, daß Narkotika die Antigen-Antikörperreaktion dadurch beeinflussen, daß sie die Konfiguration der molekularen Rezeptorstellen für Antigene verändern oder blockieren. Dies könnte mit ein Grund für die Störungen der immunologischen Funktion des retikuloendothelialen Systems unter Einfluß von Anästhetika sein.

b. Einfluß auf die Zellreplikation

Verschiedene Studien aus neuerer Zeit lassen erkennen, daß die meisten Anästhetika dosisabhängig die Zellreplikation hemmen.

ÖSTERGREN zeigte 1944, daß sie zu einer Dispersion in der Metaphase der Zellteilung führten, und somit eine colchizinähnliche Wirkung haben (87). Verantwortlich gemacht wird dafür heute eine reversible Depolimerisation der mikrotubulären Mitosespindeln (84, 85).

Untersuchungen von FROLOV (44), die zeigten, daß die Aktivität bereits vorhandener Antikörper durch Anästhetika nicht verändert wird, verknüpft mit dem Ergebnis, daß Antikörpertiterveränderungen unter Narkoseeinfluß wesentlich langsamer ablaufen, als normalerweise zu erwarten wäre, deutet auf eine direkte Hemmung der Antikörperproduktion hin (64).

Da die Proliferation von sensibilisierten Zellen des RES nach Antigenkontakt eine zentrale Reaktion in der Immunantwort ist, könnte Anästhesie möglicherweise dadurch die Abwehrfähigkeit eines Organismus vermindern, in dem sie die Reaktionen, mit deren Hilfe sich die Zellen teilen, unterdrückt.

c. Wirkungen auf die Chemotaxis

Ebenfalls wird die Chemotaxis der phagozytierenden Zellen behindert (80).

1966 injizierte BRUCE Pseudumonastoxin bei Mäusen intraperitoneal unter gleichzeitiger Halothannarkose und fand eine wesentlich verminderte Akkumulation von Granulozyten. Dies würde einer reduzierten Entzündungsreaktion entsprechen (12).

Zehn Jahre später konnten jedoch DUNCAN et al. in einer ähnlichen Studie keine Hemmung der Entzündungsreaktion und der Chemotaxis feststellen (36, 81).

Verschiedene Untersuchungen haben nachgewiesen, daß auch die Diapedese der Phagozyten aus den Gefäßen in das umliegende Gewebe durch Anästhetika wie Methoxyflurane, Cyclopropan, Chloroform und Äther supprimiert wird (30, 86). Andere Autoren konnten dagegen keine Behinderung der Chemotaxis und der Leukozytenakkumulation feststellen (11, 36).

Aus diesen widersprüchlichen Ergebnissen allein ist sicherlich noch kein Rückschluß auf die in vivo-Situation des Patienten zulässig. Es sind auch noch zahlreiche andere Faktoren zu berücksichtigen, die eine Rolle spielen könnten, wie zum Beispiel pH Änderungen des Blutes, Änderung der $O_2$-Sättigung, neurohumoraler Stress, andere pharmakologische Substanzen (35).

d. Einfluß auf die Phagozytose

Eine Änderung der Phagozytoseleistung der Leukozyten ist ebenfalls schon längere Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Schon 1911 beschrieb GRAHAM unter Äthernarkose eine Abnahme der Phagozytoseaktivität von Leukozyten beim Menschen (49). CULLEN et al. wiesen 1975 eine Hemmung der Phagozytose von Latexpartikeln und eine verminderte Reduktion des Nitroblue-Tetrazolin-Farbstoffes unter Halothan und Lachgasnarkosen ohne anschließenden operativen Eingriff (27).

Dagegen konnte bei Untersuchungen mit in vitro Testmodellen eine Suppression der Phagozytose unter Halothanexposition nicht nachgewiesen werden (95).

## 3. Einfluß von chirurgischen Eingriffen auf das Immunsystem

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, daß auch schon der operative Eingriff als solcher sich störend auf die Abwehrmechanismen des Körpers auswirkt.

Schon Stress alleine, ohne körperliche Verletzungen, kann eine Depression des Immunsystems hervorrufen. Die zeigte HILL et al. in einer Studie an Affen, die er psychischem Stress wie Lärm und Licht aussetzte (59).
Verschiedene Arten von psychischem Stress wurde vor allem an Mäusen und Ratten getestet. Die Versuchstiere zeigten alle verminderte Immunreaktionen im Sinne einer vermehrten Infektionsanfälligkeit (92, 108, 115).

Dahingegen fand SOLOMON bei Ratten, die er durch leichte Elektroschocks in eine Stressituation versetzte, keine Veränderungen in der Immunantwort auf spezielle Antigene, wohl aber in ausgeprägtem Maß bei Tieren, die sich in einem sogenannten "overcrowding stress" befanden (103).

Bei Stress, auch bei Stress durch operative Eingriffe, werden vermehrt Nebennierenrinden-Hormone freigesetzt (34), die bekanntermaßen die Funktion des retikuloendothelialen Systems, zum Beispiel die Phagozytoseaktivität, hemmen können (23, 75).
BERENBAUM und HAMANAKA beobchteten erhöhte Cortisolspiegel während Operationen und einen hemmenden Einfluß des Cortisols auf die Reaktion von Lymphozyten in vitro (8, 52, 77).

Plasmaopsonine, die für das Funktionieren des RES wesentlich sind (63, 98), können durch die adrenerge Reaktion bei Operationen vorübergehend gebunden oder inaktiviert werden (114).

BALCH und ALEXANDER fanden in verschiedenen Studien, daß neutrophile Leukozyten bei Patienten mit schweren Traumen

und großen Verletzungen eine stark verminderte Phagozytoseaktivität gegenüber Bakterien in vitro zeigten (3, 5).

DONOVAN beobachtete 1967, daß die Clearance von $^{125}J$ mikroaggregiertem Albumin bei acht von neun Patienten nach einem operativen Eingriff vermindert war. Die Hemmung der Clearance war um so stärker, je länger die Operationsdauer und je größer der intra- oder postoperative Blutdruckabfall war (33). Dies konnte kurze Zeit später von SABA und DI LUZIO in Versuchen an Ratten bestätigt werden (99). Die Hemmung der intravaskulären Phagozytose war vorübergehend und nur bis ca. drei Stunden postoperativ nachweisbar. Die von DONOVAN (33) dafür verantwortlich gemachte Abnahme der Leberdurchblutung konnten sie nicht nachweisen. Sie genügt auch sicher nicht als Erklärung für dieses Phänomen, da erst bei einer sehr starken Abnahme des portalen Blutflusses eine Änderung der RES-Funktion in der Leber nachweisbar wird (7).

Eine verminderte Inkorporation von $^{14}C$-Thymidin, als Ausdruck einer geringeren Proliferation nach Stimulation mit Phytohämagglutinin konnten PARK et al. in einer Studie an Lymphozyten von operierten Patienten nachweisen (90). Interessant ist vor allem, daß die Hemmung bei Patienten mit Herzkrankheiten oder Karzinomen am höchsten war.

Dies wurde 1976 von ROTH et al. in einer ähnlichen Untersuchung mit Karzinompatienten bestätigt. Die Funktion des retikuloendothelialen Systems normalisierte sich innerhalb von vier Wochen postoperativ wieder (96). Beide Autoren lasteten die verminderte Immunfunktion dem chirurgischen Eingriff selbst an.

Ebenso YEU-TSU, der die Meinung vertritt, daß der immunsuppressive Effekt von Anästhetika allein minimal ist, und der weitaus größte Anteil auf den chirurgischen Eingriff selbst entfällt (116).

Körperliche und psychische Stressituationen mit adrenerger Reaktion lassen sich wohl bei keiner operativen Maßnahme vermeiden. Dem muß sicherlich mehr Beachtung geschenkt werden, da diese Mechanismen mit hoher Wahrscheinlichkeit einen großen Beitrag zu der postoperativ verminderten körpereigenen Abwehr leisten.

4. Einfluß auf maligne Prozesse

Es wird heute angenommen, daß Tumorzellen, die im Körper entstehen, aufgrund ihrer veränderten Oberflächenstruktur vom Immunsystem erkannt und beseitigt werden. Man findet bei vielen Patienten mit Neoplasien Immunreaktionen, die gegen die Antigenstrukturen der malignen Zellen gerichtet sind (57). Diese Zellen können also Antigenwirkung haben, und die zellvermittelte Immunabwehr des Patienten kann das Tumorwachstum bremsen.

Ein nachweisbares neoplastisches Wachstum entsteht erst, wenn die körpereigene Abwehr nicht mehr in der Lage ist, alle Zellen zu beseitigen (50). Die Theorie wird durch die Beobachtung erhärtet, daß bei angeborenen oder erworbenen Störungen oder einer Suppression der Immunfunktion vermehrt Malignome auftreten (41, 47, 91, 112).
Auch bei Operationen, bei denen ein Malignom nicht in toto entfernt werden konnte, wird immer wieder beobachtet, daß es postoperativ zu einem rapiden Wachstum und zur Metastasierung kommt.

BUINAUSKAS et al. machten dafür eine verminderte Abwehrfähigkeit durch den operativen Stress verantwortlich (19). Sie inokulierten Ratten Karzinomzellen subcutan und führten danach eine Lapratomie durch. Das "Anwachsen" der Karzinomzellen war bei dieser Gruppe etwa doppelt so hoch wie bei einer nicht operierten Kontrollgruppe. Ebenso können vermehrt pulmonale Metastasen nach operativen Eingriffen auftreten (40).

Damit korrelieren Ergebnisse, die zeigen, daß bei operativ entfernten Karzinomen mit einer adjuvanten zytostatischen Chemotherapie mehr disseminierte Metastasen entstehen und die Heilungsrate geringer ist (18).

Der immunsuppressive Effekt von Anästhetika könnte also ebenfalls ein Entstehen von bösartigen Geschwülsten begünstigen. Dafür spricht auch das vermehrte Vorkommen von Neoplasmen der Lymphorgane bei Anästhesisten (17).

Unter Thiopentaleinfluß traten bei Mäusen mit Fibrosarkomen signifikant mehr pulmonale Metastasen auf, gekoppelt mit einer verzögerten Immunreaktion (74).
Ebenso wurde bei Phenobarbitalgabe ein vermehrtes Wachstum eines Sarkoms bei Ratten beobachtet (107).

Bei Patienten, die nach operativer Entfernung eines Malignoms jahrelang rezidivfrei waren, kann es nach einer Operation wegen einer anderen Erkrankung zu einem raschen Auftreten und Wachstum von Metastasen des alten Primärtumors kommen (48).

Untersuchungen ergaben, daß Lymphozyten von Patientinnen, die sich wegen eines festgestellten Mammakarzinoms einer Mastektomie in Halothannarkose unterziehen mußten, eine verminderte Fähigkeit hatten, Mammakarzinomzellen anzugreifen (20, 109). Die Funktion der Lymphozyten normalisierte sich innerhalb von zwei Wochen wieder.

Dagegen fand HEPPNER eine erhöhte Cytotoxizität bei Zellen, die Mäusen 15 Tage postoperativ entnommen wurden. Dies läßt ein Rebound-Phänomen nach Suppression des retikuloendothelialen Systems vermuten (58).

Bei Kindern mit Wilmstumor, die unter Thiopental/$N_2O$ Anästhesie operiert wurden, stellte man fest, daß die Lymphozyten postoperativ eine wesentlich verminderte Cytotoxizität aufwiesen (70). Dies würde bedeuten, daß bereits eine

viel geringere Tumorzellmenge unter der Operation freigesetzt werden muß, um eine Metastase zu bilden.

Da bei Operationen von Neoplasmen das Ausschwemmen von malignen Zellen in den Blutkreislauf kaum verhindert werden kann (42, 94), hängt die Prognose des Patienten mit davon ab, inwieweit er fähig ist, diese Zellen durch sein Immunsystem zu eliminieren. Dieses wird aber gleichzeitig vor allem durch die Narkose, aber auch durch die Operation selbst in seiner Funktion beeinträchtigt (20, 109, 110).

Deshalb ist es äußerst wichtig, herauszufinden, ob es bei den verschiedenen Anästhetika Unterschiede im Grad ihrer immunosuppressiven Wirkung gibt.

## 5. Interpretation der eigenen Untersuchungsergebnisse

Es gibt bis jetzt widersprüchliche Ergebnisse über die unterschiedliche Beeinflussung des Immunsystems durch Narkotika.

Der Einfluß von Halothan auf verschiedene Teile des Immunsystems kann aufgrund zahlreicher Studien als gesichert betrachtet werden. Die Wirkungen sollen hier noch einmal kurz zusammengefaßt werden:

- Hemmung der DNA-Synthese in Immunozyten (100, 106)
- Hemmung der RNS- und Proteinsynthese durch in vitro-Untersuchungen festgestellt (15, 29)
- Verlangsamung der Transformation der Lymphozyten (1, 14, 29)
- Konzentrationsabhängige Mitoseveränderung (105)
- Hemmung der Antikörperproduktion (43)
- Herabsetzung der Zytotoxizität (26)
- Verzögerte Chemotaxis (12).

Lachgas ($N_2O$), das mit Halothan sehr oft kombiniert angewendet wird, hat keinerlei derartige Effekte (13, 25). Lediglich eine längere Exposition über Tage kann eine Leukopenie hervorrufen (24, 71).

MICHEELS et al. untersuchten 1978 Enfluran, Halothan, Neuroleptanalgesie und klassisch "balanced anaesthesia" mit $N_2O/O_2$/Fentanyl auf ihre unterschiedlichen Wirkungen auf die zytolytischen Aktivitäten des retikuloendothelialen Systems. Sie fanden bei den mit Halothan narkotisierten Patienten eine um den Faktor 5 geringere zytolytische Aktivität im Vergleich zu allen anderen Gruppen (78).

Deshalb ist die Frage nach besseren, das heißt für das Immunsystem weniger schädlichen Anästhesieverfahren naheliegend. Hierbei kommen vor allem die Neuroleptanalgesie oder Leitungsanästhesien in Frage. In sie werden heute große Hoffnungen gesetzt, da man davon ausgehen muß, daß der Einfluß auf den Körper durch eine Vollnarkose, vor allem mit Anästhetika wie Halothan, das bekanntermaßen immunsuppressiv wirkt, größer ist, als durch Substanzen, die im wesentlichen lokal wirken. Die bisher erzielten Versuchsergebnisse auf diesem Gebiet sind recht unterschiedlich und zum Teil widersprüchlich.

Obwohl MOUDGIL und WADE (80) die Kritik äußerten, daß es letztlich unmöglich sei, die Auswirkungen von Anästhesie und Operation auf das Immunsystem zu unterscheiden und zu differenzieren, erscheint es dennoch sinnvoll und notwendig, die Effekte verschiedener Narkosearten auf die Funktion des retikuloendothelialen Systems unter vergleichbaren Bedingungen zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Vergleich von Halothannarkose und Periduralanästhesie durchgeführt. Um eine eventuelle Beeinflussung durch die Operation selbst möglichst konstant zu halten, wurden nur Patienten mit vergleichbaren Operationen und mit einer festgelegten Opera-

tionsdauer getestet. Das bedeutet, daß jetzt erzielte unterschiedliche Ergebnisse den verschiedenen Narkoseformen und nicht der Operation anzulasten wären.

Die Ergebnisse der ersten Versuchsgruppe zeigten, daß bei beiden Anästhesiemethoden eine vergleichbare, beidesmal statistisch signifikante Beeinträchtigung der RES-Funktion eintritt. Und zwar sowohl unmittelbar nach Beendigung der Operation, als auch sechs Stunden postoperativ, wobei hier die Suppression bei einigen Patienten sogar noch weiter zugenommen hatte.

Diese Resultate stimmen mit Befunden von DOENICKE und KROPP (32) überein, die eine Verlängerung der Lipofundin-Clearance und somit eine Suppression des retikuloendothelialen Systems unter Halothannarkose zeigten. Bei einer gleichzeitigen Untersuchung mit Neuroleptanalgesie konnten sie keine Hemmung des RES feststellen.

Auch LÖFSTRÖM und SCHILDT (73) haben 1974 an drei Patienten mit einer nuklearmedizinischen Technik (Elimination von $^{125}J$ markierten Albuminaggregaten) unter Peridural-anästhesie ebenfalls eine Hemmung des Immunsystems festgestellt.

KENT und GEIST fanden bei der Untersuchung der durch Phytohämagglutinin induzierten Lymphozytentransformation, daß es auch bei Spinalanästhesie, ebenso wie bei anderen Narkoseverfahren eine Immunsuppression gibt (68). Sie kamen aber zu der Ansicht, daß der operative Eingriff selbst, nicht die Narkose, für die postoperative Hemmung der Immunfunktion verantwortlich zu machen ist.

Dagegen konnten LEMPERLE und REICHELT (72) bei Herniotomien in Spinalanästhesie keine Hemmung der Lipofundin-Clearance nachweisen. Allerdings ist eine Herniotomie ein relativ kleiner Eingriff, und bei Spinalanästhesie ist die Menge

des inkorporierten Lokalanästhetikums wesentlich geringer als bei der Periduralanästhesie.

Es stellt sich die Frage, ob es sich bei der sowohl bei Halothan, als auch bei der Periduralanästhesie beobachteten Suppression des retikuloendothelialen Systems um einen pharmakologischen Effekt der eingesetzten Anästhetika oder um eine unspezifische Wirkung der Operation handelt.

Ist die Suppression, wie bei unserer ersten Versuchsgruppe bei beiden Verfahren etwa gleich groß, liegt die Vermutung nahe, daß die von uns untersuchte RES-Funktion ebenso unspezifisch durch den Operationsstress gehemmt wird. Diese Meinung wird dadurch erhärtet, daß die Hemmung sechs Stunden postoperativ noch genauso nachweisbar war, wie unmittelbar postoperativ, während zu diesem Zeitpunkt die eingesetzten Pharmaka bereits eliminiert sein sollten.

Um diese Vermutung weiter zu klären, wurde die Untersuchungsmethode in einer zweiten Versuchsgruppe dahingehend abgewandelt, daß bereits 15 Minuten nach Einleiten der Anästhesie, noch vor Beginn der Operation die Phagozytoseaktivität wieder gemessen wurde.
Hierbei zeigte sich, daß auch schon vor dem operativen Eingriff, durch die Anästhesie alleine sowohl bei Halothan, als auch bei Periduralanästhesie ein statistisch signifikanter Anstieg der Lipofundin-Clearance zu verzeichnen war.

Bei den postoperativ gemessenen Werten in dieser Versuchsgruppe lag die Halbwertszeit ebenfalls statistisch signifikant über den Ausgangswerten vor Einleitung der Narkose, war aber gegenüber den nach Einleiten der Narkose gemessenen Werten sowohl bei der Periduralanästhesie, als auch bei Halothan bereits wieder etwas abgefallen.

Gegen die erzielten Resultate steht allerdings die Studie von DUNCAN et al., die 1976 bei freiwilligen Versuchspersonen unter Enfluran- und Halothannarkose ohne nachfolgen-

den chirurgischen Eingriff keine Hemmung der Lymphozytentransformation feststellen konnten (37). Sie nehmen deshalb an, daß die Beeinträchtigung der Immunfunktion zum größten Teil durch neurohumorale Reaktionen durch die Stressituation während der Operation verursacht wird.

Unsere Ergebnisse zeigen aber, daß bereits die Narkose selbst einen eindeutig hemmenden Einfluß auf das retikuloendotheliale System hat, und zwar die Periduralanästhesie und Halothan gleichermaßen.

Damit ist natürlich ein zusätzlicher negativer Effekt der Operation keineswegs ausgeschlossen, zumal sich die Werte auch sechs Stunden postoperativ noch nicht im Normbereich befanden.

## 6. Klinische Relevanz

Die Vermutung, daß sich die Periduralanästhesie, also eine lokale Schmerzausschaltung, vorteilhaft gegenüber einer herkömmlichen Narkose mit Halothan erweisen könnte, was die Beeinflussung des RES betrifft, konnten wir leider nicht bestätigen. Beide Anästhesieformen hemmen in vergleichbarem Maße die Phagozytoseaktivität.

Man muß versuchen, die Gefährdung des Patienten durch Schwächung seiner körpereigenen Abwehr zu reduzieren. Dies könnte die postoperative Mortalitätsrate senken und zum Beispiel auch die Erfolge in der Tumorchirurgie verbessern. Deshalb ist es wichtig, weiter nach anderen Anästhesieformen zu suchen, die das Immunsystem und seine Funktionen weniger beeinträchtigen und schädigen.

Als mögliche Alternative ist hier vielleicht die Neuroleptanalgesie zu sehen, und es ist sicherlich sinnvoll, in diese Richtung zusätzliche Untersuchungen durchzuführen.

## VI Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 13 Patienten, die sich einer vaginalen Hysterektomie unterzogen, wurde während der Operation die Phagozytoseaktivität als Maß für die Funktion des retikuloendothelialen Systems mit Hilfe des Lipofundin-Clearance-Testes bestimmt.
Acht Patienten wurden in Periduralanästhesie, fünf in Halothannarkose operiert.
Die Phagozytoseaktivität wurde vor, unmittelbar nach der Operation und sechs Stunden postoperativ gemessen.

In einer weiteren Versuchsgruppe wurden bei 13 Patienten mit operativen Eingriffen an den unteren Extremitäten ebenfalls die Phagozytoseaktivität mit Hilfe des Lipofundin-Clearance-Testes bestimmt. Im Gegensatz zur ersten Versuchsgruppe jetzt aber vor der Narkose, 15 Minuten nach Einleiten der Narkose, noch vor Beginn der Operation, und unmittelbar nach der Operation.
Sieben Patienten wurden in Periduralanästhesie, sechs in Halothannarkose operiert.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Bei der ersten Versuchsgruppe zeigte sich unmittelbar nach der Operation eine deutliche Verlangsamung der Lipofundin-Clearance, sowohl bei der Periduralanästhesie als auch bei Halothan.
   Die Verlangsamung der Clearance, das heißt damit die Suppression des RES, hatte bei der Kontrolle sechs Stunden postoperativ weiter zugenommen.

2. Um die Einwirkungen der Operation von denen der Narkose besser abgrenzen zu können, wurde in der zweiten Versuchsgruppe bereits nach Einleiten der Narkose wieder gemessen. Auch hier zeigte sich eine deutliche Hemmung

der Lipofundin-Clearance, sowohl bei der Periduralanästhesie als auch bei Halothan.
Bei der Messung nach Ende der Operation war die Hemmung der Phagozytoseaktivität wieder etwas zurückgegangen, lag jedoch immer noch statistisch signifikant über den Ausgangswerten vor der Operation.

3. Damit wird klar, daß die Periduralanästhesie gegenüber der herkömmlichen Vollnarkose mit Halothan im Hinblick auf die Beeinträchtigung des Immunsystems keine Vorteile bietet.

4. Es gibt eine eindeutige Suppression des retikuloendothelialen Systems durch Narkosearten wie Periduralanästhesie und Halothan selbst, wenn auch eine zusätzliche negative Auswirkung der Operation (Stress, Blutverlust, neurohumorale Mechanismen) keineswegs auszuschließen ist.

## VII L I T E R A T U R A N G A B E N


1) ADAM, H.: Schwächung der Immunabwehr durch Halothan.
Allergie und Immunol. 24 (1978) 133-136
J.A. Barth, Leipzig/DDR

2) ADAM, H.: Halothan-induzierte Funktionsbeeinträchtigung von Meerschweinchen-Immunozyten.
Allergie und Immunol. 24 (1978) 42-45
J.A. Barth, Leipzig/DDR

3) ALEXANDER, J.W.; HEGG, M., and ALTEMEIER, W.A.: Neutrophil function in selected surgical disorders.
Ann. Surg. (1968) 168, 447

4) ASCHOFF, L.: Das retikulo-endotheliale System.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilkunde 26, 1 (1924)

5) BALCH, H.H.: The effect of severe battle injury and of post traumatic renal failiure on resistance to infection.
Ann. Surg. (1955) 142, 145

6) BANDOH, T.; FUJITA, T.: The suppressive effect of Halothane on DNA Synthesis of immunocytes.
Br. J. Anaesth. (1976) 48, 1129

7) BENACERRAF, B.; BIOZZI, G.; HALPERN, B.N., and STIFFEL, C.: Physiology of phagocytosis by the RES, in Halpern, B.N., editor: Physiopathology of the reticuloendothelial system.
Oxford (1957), Blackwell Scientific Pub., pp 52-79

8) BERENBAUM, M.C.; FLUCK, P.A.; HURST, N.P.: Depression of lymphocyte responses after surgical trauma.
Br. J. exp. Path. (1973) 54, 597

9) BIOZZI, G.; BENACERRAF, B.; HALPERN, N.: Quantitative study of the granulopoetic activity of the RES II.
Br. J. exp. Path. 34, 441-457 (1953)

10) BLAUM, U.; PFLÜGER, H.: Gesundheitsschäden durch moderne Inhalationsnarkotika.
Fortschr. Med. 96. Jg. (1978), Nr 45, 2267-2304

11) BRAYTON, R.G.; STOKES, P.E.; SCHWARTZ, M.S.; LOURIA, D.B.: Effect of alcohol and various diseases on leukocyte mobilisation, phagocytosis and intracellular bacterial killing.
New Engl. J. Med. 282 (1970), 123

12) BRUCE, D.L.: Effect of Halothane anesthesia on extravascular mobilisation of neutrophils.
J. cell. Physiol. 68, 81-84

13) BRUCE, D.L.: Failure of nitrous oxide to inhibit transformation of lymphocytes by PHA.
Anestesiology 44, 155-156 (1976)

14) BRUCE, D.L.: Halothane inhibition of PHA-induced transformation of lymphocytes.
Anesthesiology 36, 201 (1972)

15) BRUCE, D.L.: Halothane inhibition of RNA and Protein-synthesis of PHA-treated human lymphocytes.
Anesthesiology 42 (1975), 11-14

16) BRUCE, D.L.; CHRISTIANSEN, R.: Morphologic changes in the giant amoeba. Chaos induced by halothane and ether.
Exp. cell. Res. 40 (1965), 544

17) BRUCE, D.L.; EIDE, K.A.; LINDE, H.W. et al.: Causes of death among anesthesiologists: A 20-year survey.
Anesthesiology 29, 565-569 (1968)

18) BRUNNER, K.W.; MARTHALER, T., and MULLER, W.: Unfavourable effects of long-term adjuvant chemotherapie with endoxan in radically operated bronchogenic carcinoma.
Eur. J. Cancer 7, 285 (1971)

19) BUINAUSKAS, P.; McDONALD, G.O.; COLE, W.H.: Role of operative stress on the resistance of the experimental animal to inoculated cancer cells.
Ann. of Surg. (1958) 148, 642-648

20) COCHRAN, A.J.; SPILG, W.G.S.; MACKIE, R.M.; THOMAS, C.E.: Postoperative depression of tomour-directed cell-mediated immunity in patients with malignant disease.
Br. Med. J. (1972) 4, 67-70

21) COHN, Z.A.; AUSTEN, K.F.: Contribution of serum and cellular factors in host defense reactions. II Cellular factors in host resistance.
New Engl. J.Med. 268 (1963), 1056-1064

22) CORBETT, T.H.: Inhalation anesthetics - more vinyl chloride.
Environ. Res. 9, 211-214 (1975)

23) CREPEA, S.B.; MAGNIN, G.E., and SEASTONE, C.V.: Effect of ACTH and cortisone on phagocytosis.
Proc. Soc. Biol. Med. (1951) 77, 704

24) CULLEN, B.F.: Lymphocyte transformation and changes in leucocyte count: effects of anesthesia and operation.
Anesthesiology 43 (1975), 563-569

25) CULLEN, B.F.; DUNCAN, P.G.: Inhibition of cell-mediated cytotoxicity by halothane and nitrous oxide.
Anesthesiology 44 (1976), 386

26) CULLEN, B.F.; DUNCAN, P.G.; KEIL, R.L.: Halothane inhibition of cell-mediated cytotoxicity.
Anesthesiology 30 (1976), 235

27) CULLEN, B.F.; HUME, R.B.; CHRETIEN, P.B.: Phagocytosis during general anesthesia in man.
Anesth. and Analg. Curr. Res. 54 (1975), 501

28) CULLEN, B.F.; HUME, R.B.; CHRETIEN, P.B.: The effect of anesthesia on phagocytosis and the reduction of nitroblue tetrazolium by human leukocytes.
Obstr. of Sci. Papers, Annual Meeting ASA
Boston, Mass. (1972), 405

29) CULLEN, B.F.; SAMPLE, W.F.; CHRETIEN, P.B.: The effect of halothane on PHA-induced transformation of human lymphocytes in vitro.
Anesthesiology 36 (1972), 206-212

30) DE FRANCISI, G.; DE GIACOMO, M.; SCRASCIA, E.; MAGALINI, S.O.: Aspects of the immunological involvement in general anestesia: transvascular diapedesis, circulatory leukocytes and phagocytosis.
Adv. exp. Med. Biol. 73 (1976), 462-466

31) DI LUZIO, N.R.: Influence of retikuloendothelial depression on neoplastic challenges.
Fed. Proc. 24 (1965), 614

32) DOENICKE, A.; KROPP, W.: Anesthesia and the RES: Comparison of Halothane-Nitrous Oxide and Neuroleptanalgesia.
Br. J. Anesth. 48 (1976), 1191

33) DONOVAN, A.J.: The effect of surgery on retikuloendothelial function.
Arch. Surg. 94 (1967), 247-250

34) DONOVAN, A.J.: The influence of Eck Fistulas on Patterns of adrenocortical response to stress.
Surgery 46 (1959), 56-59

35) DUNCAN, P.G.; CULLEN, B.F.: Anesthesia and Immunology.
Anesthesiology 45 (1976), 522-538

36) DUNCAN, P.G.; CULLEN, B.F.: Neutrophil chemotaxis and anesthesia.
Br. J. Anesth. 49 (1977), 345

37) DUNCAN, P.G.; CULLEN, B.F. et al.: Failure of Enflurane and Halothane anesthesia to inhibit lymphocyte transformation in volunteers.
Anesthesiology 45 (1976), 661-665

38) DUNCAN, P.G.; CULLEN, B.F.; RAY-KEIL, L.: Thiopental inhibition of tumor immunity.
Anestesiology 46 (1977), 97-101

39) DUNCAN, P.G.; CULLEN, B.F.; PEARSALL, N.N.: Anesthesia and the modification of response to infection in mice.
Anesth. and Analg. Curr. Res. 55 (1976), 776-781

40) EL RIFI, K.; BACON, B.; MEHIGAN, J.; HOPPE, E.; COLE, W.H.: Increased incidence of pulmonary metastases after celiotomy: Counteraction by heparin.
Arch. Surg. 91 (1965), 625

41) FIALKOW, P.J.: Immunologic oncogenesis.
Blood 30, 388 (1967)

42) FICHER, E.R.; TURNBILL, R.B.: The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma.
Surg. Gynecol. Obstet. 100 (1955), 102-108

43) FREDERICKSON, E.L.; HUMPHREY, L.J.: An in vitro study of the effect of halothane on the production of antibodies by white blood cells, in Fink, B.R.: Cellular biology and toxicity of ansth. Williams and Wilkins (1972)

44) FROLOV, V.A.: The effect of anaphylactic shock on precipitin production.
J. Microbiol. Epidemiol. Immunbiol. 32 (1962), 1646-1652

45) GABOUREL, J.D.; DAVIES, G.H.; RITTENBERG, M.B.: Effects of salicylate and phenobarbital on lymphocyte proliferation and function.
Clin. Immunol. and Immunopath. 7 (1977), 53-61

46) GOLDSTEIN, E. et al.: The effects of ansthetic agents on murine pulmonary bactericidal activity.
Anesthesiology 34 (1971), 344-352

47) GOOD, R.A.; FINSTAD, J.: Essential relationship between the lymphoid system, immunity and malignancy.
Nat. Cancer inst. Monogr. 31 (1969), 41-58

48) GORDON- TAYLOR, G.: On cancer of the breast.
Ann. of the Royal Coll. of Surg. 2 (1948), 60

49) GRAHAM, E.A.: The influence of ether and ether anesthesia on bacteriolysis, agglutination and phagocytosis.
J. Infect. Dis. 8 (1911), 147

50) GRAY, B.N.; WATKINS, E.: Immunologic approach to cancer therapy.
Med. Clin. North Am. 59 (1975), 327-337

51) GREEN, G.M.; KASS, E.H.: The influence of bacterial species on pulmonary resistance to infection in mice subjected to hypoxia, cold stress and ethanolic toxication.
Br. J. Exp. Path. 46 (1965), 360-366

52) HAMANAKA, Y.; MANABE, H. et al.: Effects of surgery on plasma levels of cortisol, corticosterone and non-protein-bound cortisol.
Acta endocrin. 64 (1970), 439-451

53) HAMILTON, W.K.: Postoperative respiratory complications respiratory therapy.
Edited by P. Safar, Philadelphia, FA Davis (1965), 259-281

54) HARKINS, H.P.: Aspiration pneumonia.
Hosp. Med. 4 (1968), 52-60

55) HARRIS, K.L.; FELTS, J.M.: Kinetics of chylomicron triglyceride removal from plasma in rats. A comparison of the anesthetised and unanesthetised states.
J. Lipid Res. 11 (1955), 75

56) HEILBRUNN, L.V.: The physical effect of anesthetics upon living protoplasm.
Biol. Bull. Marine Biol. Lab. Woods hole 39 (1920), 307

57) HELLSTROM, K.E.; HELLSTROM, I.: Cellular immunity against tumor antigens.
Adv. Cancer Res. 12 (1969), 167-223

58) HEPPNER, G.H.: In vitro studies of cell mediated immunity following surgery in mice sensitized to syngenic mammary tumors.
J. Cancer 9 (1972), 119-125

59) HILL, C.W.; GREER, W.E.; FELSENFELD, O.: Psychological stress, early response to foreign protein and blood cortisol in monkeys.
Psychosom. Med. 29 (1967), 279

60) HOWARD, J.R.; SIMMONS, R.L.: Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedures.
Surg. Gyn. Obstet. 139 (1974), 771-782

61) IIO, U.; WAGNER, H.N.: Studies of the RES. I. Measurement of the phagocytic capacity of the RES in man and dog.
J. clin. Invest. 42 (1963), 417-426

62) JACKSON, S.H.: The metabolic effects of halothane on mammalian hepatoma cells in vitro.
Anesthesiology 39 (1973), 405-409

63) JENKIN, C.R.; ROWLEY, D.: The role of opsonins in the clearance of living and inert particles by cells of the retikuloendothelial system.
J. Exp. Med. 114 (1961), 365

64) JERNE, N.K.; NORDIN, A.A.; HENRY, C.: In cellbound antibodies.
Edited by B. Amos and H. Koprowski, Philadelphia, Wistar (1963), 109-125

65) JOHANSON, W.G.; SANFORD, J.P.: Problems of infection and antimicrobials relating to anestesia and inhalation therapy.
Clin. Anesth. 3 (1968), 300

66) JONES, J.C.: Prevention and treatment of postoperative pulmonary complications.
Surg. Clin. N. Am. 34 (1954), 1363-1374

67) KAUFMANN, R.D.: Biophysical mechanisms of anesthetic action: Historical perspective and review of current concept.
Anesthesiology 46 (1977), 49

68) KENT, J.R.; GEIST, S.: Lymphocyte transformation during operations with spinal anesthesia.
Anesthesiology 42 (1975), 505-508

69) KOENIG, A.; KOENIG, U.D.; STOECKEL, H.: Anästhesie und Immunologie, eine Übersicht.
Prakt. Anästh. 13 (1978), 415-429

70) KUMAR, S.; TAYLOR, G.: Effect of surgery on lymphocytotoxicity against tumor cells.
The Lancet 28 (1974), 1564-1565

71) LASSEN, M.C.: Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide treatment.
Lancet 1 (1956), 527

72) LEMPERLE, G.; REICHELT, M.: Der Lipofundinclearance-Test.
Med. Klin. 68 (1973), Nr. 2, 48-53

73) LÖFSTRÖM, B.; SCHILDT, B.: Retikuloendothelial function under general anesthesia.
Acta anesth. scand. 18 (1974), 34-40

74) LUNDY, J.; LOVETT, E.J.; CONRAN, P.: Pulmonary metastases, a potential biologic consequence of anesthetic-induced immunosuppression by thiopental.
Surgery 82 (1977), 254-256

75) LURIE, M.B.: The retikuloendothelial system, cortisone and thyroid function: Their relation to native resistance to infection.
Ann. NY. Acad. Sci. 88 (1960), 83-98

76) MAC GREGOR, R.R.; SPAGNUOLO, P.J.; LENHEK, A.L.: Inhibition of granulocyte adherence by ethanol. prednisone and aspirin, measured with an assay system.
N. Engl. J. Med. 291 (1974), 642-646

77) MICHAEL, S.T.: Adaption of brief stress.
Yale J. Biol. Med. 22 (1949), 71

78) MICHEELS, J.; DEGIOVANNI, G., CASTERMANS, A.: Effect of various types of anestesia, combined with surgery, on cell mediated immunity.
Acta Anesth. Belgica, Nr. 2 (1978), 151-163

79) MODELL, J.H.; MOYA, F.: Postoperative pulmonary complications. Incidence and management.
Anesth. Analg. 45 (1966), 432-439

80) MOUDGIL, G.C.; WADE, A.G.: Anesthesia and immunocompetence.
Nr. J. Anesth. 48 (1976), 31-39

81) MOUDGIL, G.C.: Inhibition by anesthetic agents of human leukocyte locomotion towards chemical attractants.
Br. J. Anesth. 49 (1977), 97-105

82) MOUDGIL, G.C.; RUSSEL, R.J.; WILKINSON, P.C.: Proceedings: Influence of anesthetic agents on human leukocyte chemotaxis in vitro.
Br. J. Anesth. 48 (1976), 815

83) NATHAN: NBT reduction by human phagocytes.
N. Engl. J. Med. 280 (1974)

84) NUNN, J.F.: Arrest of mitosis by halothane.
Br. J. Anesthesia 43 (1971), 524

85) NUNN, J.F.; ALLISON, A.C.: Effects of anesthetics on microtubular systems, cellular biology and toxicity of anesthetics.
Edited by B.R. Fink, Baltimore, Williams and Wilkins (1972), 138-148

86) NUNN, J.F.; SHARP, J.A.; KIMBALL, K.L.: Reversible Effect of an inhalational anesthetic on lymphocyte motility.
Nature 226 (1970), 85-86

87) ÖSTERGREN, G.: Colchizine mitosis, chromosome contractions, narcosis and protein chain folding.
Hereditas 30 (1944), 429

88) OLD, L.J.; CLARKE, D.A.; BENACERRAF, B.; GOLDSMITH, M.: The retikuloendothelial system and the neoplastic process.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 88 (1960), 264-280

89) OPPEL, U.G.; RÜGER, B.: Biomathematik und medizinische Statistik und Dokumentation.
Rathgeber-Verlag OHG, München

90) PARK, S.K.; BRODY, J.I. et al.: Immunosuppressive effect of surgery.
The Lancet 9 (1971), 53-55

91) PENN, L.; HAMMOND, W.; BRETTSCHNEIDER, L.; STARZL, J.E.: Malignant lymphomas in transplantation patients.
Transplant. Proc. 1 (1969), 106

92) RASMUSSEN, A.F.; SPENCER, E.S.; MARSH, J.T.: Increased suspectability to herpes simplex in mice subjected to avoidance-learning stress or restraint.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 96 (1957), 183

93) REINARZ, J.A.; PIERCE, A.K.; MAYS, A.A. et al.: The potential role of inhalation equipment in nosocomial pulmonary infection.
J. Clin. Invest. 14 (1965), 831-839

94) ROBERTS, S.; WALNE, A.; McGRATH, R. et al.: Technique and results of isolation of cancer cells from the circulating blood.
Arch. Surg. 76 (1958), 334-346

95) ROSENBAUM, K.J.; ORKIN, F.: The effects of halothane on in vitro phagocytosis.
Abstr. of Sci. Papers, Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists San Francisco (1973), 71

96) ROTH, J.A.; GOLUB, S.H. et al.: Effects of operation on immune response in cancer patients: Sequential evaluation of in vitro lymphocyte function.
Surgery 79 (1976), 46-51

97) RUBIN: The influence of alcohol, ether and chloroform on natural immunity in its relation to leukocytosis and phagocytosis.
J. Infect. Dis. I (1904), 425

98) SABA, T.M., DI LUZIO, N.R.: Retikuloendothelial blockade and recovery as related to opsonic activity.
Am. J. Physiol. (1968)

99) SABA, T.M.; DI LUZIO, N.R.: Surgical stress and reticuloendothelial function.
Surgery 65 (1969), 802-807

100) SABBAH, A.: Immunosuppressive activity of halothane. A study using lymphoblastic transformation-test.
Ann. Anesth. franc. 17 (1976), 3

101) SAXL, P.; DONATH, F.: Klinische, experimentelle und pharmakologische Studien über die Abfangfunktion des RES.
Wien. Arch. inn. Med. 13 (1926), 7-34

102) SCHOENBORN, B.P.: Binding of anesthetics to protein. An x-ray cristallographic investigation.
Fed. Proc. 27 (1968), 888

103) SOLOMON, G.F.: Stress and antibody response in rats.
Int. Arch. Allergy 35 (1969), 97-104

104) STOSSEL, T.P.: Phagocytosis.
N. Engl. J. Med. 290 (1974), 717-723

105) STURROCK, J.E.: Mitosis in mammalian cells during exposure to anesthetics.
Anesthesiology 43 (1975), 21-33

106) STURROCK, J.E.: Effects of halothane on DNA synthesis and the presynthetic phase (G1) in dividing fibroblasts.
Anesthesiology 45 (1976), 413-420

107) VAN DEN BRENK, H.A.S.; SHARPINGTON, C.: Effect of phenobarbital on growth of a metastasising allogenic sarcoma in the rat.
Experientia 28 (1971), 686-688

108) VEMEY, S.H.: Effects of grouping on levels of circulating antibodies in mice.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 115 (1964), 252

109) VOSSE, B.M.; MOUDGIL, G.C.: Effect of surgery on tumor-directed leukocyte response.
Br. Med. J. 1 (1975), 56-58

110) VOSE, B.M.; MOUDGIL, G.C.: Post-operative depression antibody-dependant lymphocyte cytotoxicity following minor surgery and anesthesia.
Immunology 30 (1976), 123-128

111) WADDEL, W.R.; GEYER, R.P.; CLARKE, F.J.; STARKE, E.: Function of the reticuloendothelial system in removal of emulsified fat from blood.
Amer. J. Physiol. 177 (1954), 91-94

112) WALDMANN, T.A.; STROBER, W.; BLAESE, R.M.: Immunodeficiency disease and malignancy.
Ann. Intern. Med. 77 (1972), 605-628

113) WALTON, B.: Effects of anesthesia and surgery on immune status.
Br. J. Anesth. 51 (1979), 37

114) WEINER, J.; COTRELL, T.S.; MARGARETTEN, W.; SPIRO, D.: An electron microscopic study of steroid induced reticuloendothelial blockade.
Am. J. Path. 50 (1967), 187

115) YAMADA, A.; JENSEN, M.M.; RASMUSSEN, A.F.: Stress and suspectability to viral infection. Antibody response and viral retention during avoidance-learning stress.
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 116 (1964), 677

116) YEU-TSU, N.L.: Effect of anesthesia and surgery on immunity.
J. of Surgical Oncology 9 (1977), 425-430

Herrn Professor Dr.med. V. Hempel möchte ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Dissertation und für seine jederzeit freundliche Unterstützung herzlich danken.

## LEBENSLAUF

Am 1. Dezember 1956 wurde ich, Andrea Mamier, als Tochter des Diplom-Textil-Technikers Egon Mamier und seiner Ehefrau Charlotte, geborene Strobel, in Göppingen geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Schlierbach, Kreis Göppingen, das Gymnasium in Kirchheim unter Teck. Am 27. Mai 1975 bestand ich die Reifeprüfung am Schloßgymnasium in Kirchheim unter Teck.

Im Sommersemester 1976 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. Dort bestand ich am 22. März 1978 die Ärztliche Vorprüfung und am 25. Oktober 1982 das medizinische Staatsexamen.